

Juhani Partanen, Pirjo Isohanni ja Mari Auranen

## Myotonia lihaksen ionikanavataudeissa

Lihaskalvon ionikanavatoiminnan häiriöt ovat yleensä periytyviä, harvinaisia sairauksia. Ne voivat ilmentyä suhteellisen lievänä lihasjäykkyys- ja kipuoireina, myotoniana tai halvausoireina. Kuvaamme kaksi nuorta potilasta, joilla oli lieväoireinen lihaskalvon periytyvä ionikanavatauti. Ensimmäisellä potilaalla kyseessä oli lihaskalvon kloridikanavan ja toisella potilaalla natriumkanavan häiriö. Lihaskalvotestauksessa kummallakin potilaalla todettiin ionikanavataudilleen tyypilliset löydökset. Kun potilaiden rentoutuneen lihaksen elektromyografiassa (EMG) esiintyviä myotonisia sarjoja tarkasteltiin lähemmin, niissä todettiin eroavuuksia, joiden perusteella kanavataudin tyyppiä voidaan jo arvioida.

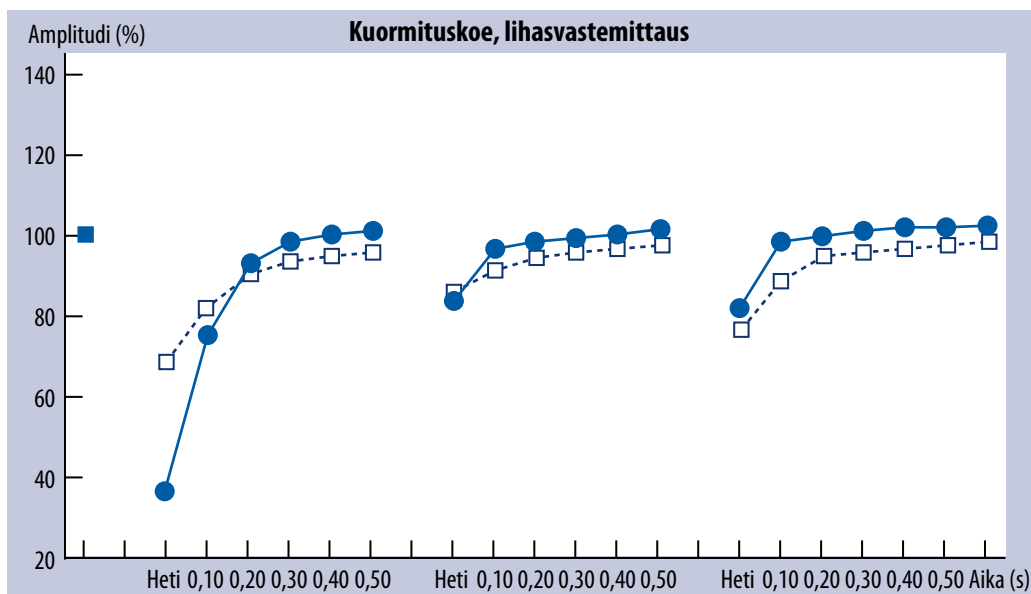
Lihaskalvon ionikanavahäiriöt ovat melko harvinaisia, yleensä periytyviä sairauksia, jotka ilmenevät erilaisina lihasoireina. Joissakin näistä taudeista oireet ovat lievät, lähinnä lihasjäykkyyttä ja -kipua sekä myotoniaa. Kliininen myotonia tarkoittaa taipumusta herkistyneeseen ja pitkittyneeseen lihassupistukseen sekä rasituksen siedon heikkenemiseen. Neula-EMG:ssä tähän liittyy lihassolukalvon myotonisia purkauksia. Eräät lihaskanavataudit aiheuttavat voimakkaita oireita, jotka ilmenevät jaksoittaisina halvauksina, synnynnäisenä myasteniana, pahanlaatuisena hypertermiana tai lihassairautena (Shy–Mageen oireyhtymä eli central core -tauti tai minicore-tauti) (1).

Lihaksen ionikanavatauteja voidaan tutkia lihaskalvotestauksella (lihaskalvo-ENMG), jota tehdään yliopistosairaloissa (2,3,4). Pääosalla tutkimukseen lähetetyistä potilaista on lieviä lihasoireita kuten lihasjäykkyyttä ja -kouristuksia, mutta osalla potilaista epäillään jaksoittaista halvausta. Tutkimukseen kuuluu sähköisesti stimuloidun lihassupistuksen amplitudin seuraaminen lihassupistuksen jälkeen. Näitä testejä on kaksi tyyppiä, lyhyt ja pitkä kuormituskoe (2). Lyhyessä testissä on kolmasti toistettu lyhyt lihassupistus (noin 15 sekuntia), minkä jälkeen vasteen kokoa seurataan kymmenen sekunnin intervallein minuutin ajan. Tämä koe suoritetaan huoneenlämmössä sekä niin, että lihas on viilennetty (3). Toinen koe on pitkä

kuormituskoe, jossa tutkittava suorittaa viiden minuutin lihassupistuksen, ja tämän jälkeen lihassupistuksen kokoa seurataan vähintään 50 minuuttia, aluksi yhden ja myöhemmin viiden minuutin välein. Pitkää testiä käytetään etenkin jaksoittaista halvausta epäiläessä (4). Lisäksi testikokonaisuuteen kuuluu kohdelihaksien neula-EMG, jossa selvitetään erityisesti myotonian ilmaantuvuutta (ei-dystrofinen myotonia) mutta samalla katsotaan motoristen yksikkö-potentiaalien ominaisuuksiakin (2). Kuvaamme kaksi potilasta, joiden lihasoireiden takana oli erityyppinen ei-dystrofinen myotonia.

### Omat potilaat ja mittausmenetelmät

**Potilas 1** on 13-vuotias poika, jolla oli ollut neljän–viiden vuoden iästä lähtien jäykkyyttä ja kipua alaraajoissa pidempään istuessa. Oireet olivat vuosien mittaan lisääntyneet. Nytemmin jäykkyyttä oli ilmennyt nimenomaan liikkeelle lähtiessä, mutta se oli helpottanut liikkumisen jatkuessa. Jännitys lisäsi oireita, kylmä ei. Jääkiekon pelaaminen sujui hyvin, mutta kaatumisen jälkeen pystyyn nouseminen oli hankalaa, ja poika joutui luopumaan harrastuksesta. Neurologisessa tutkimuksessa todettiin hyvin kehittyneet lihakset. Kävelyssä, kyykistymisessä ja käsien nyrkistämisessä todettiin huomattavaa jäykkyyttä, joka toistojen myötä lievenyi. Perkussiomyotoniaa ei ollut, ja heijastestatus oli normaali ja symmetrinen. Suvussa kenelläkään ei ollut ollut vastaavia oireita. Laboratoriokokeissa kreatiinikinaasipitoisuus (CK) oli lievästi suurentunut, 412–822 U/l (viitealue 20–220 U/l).

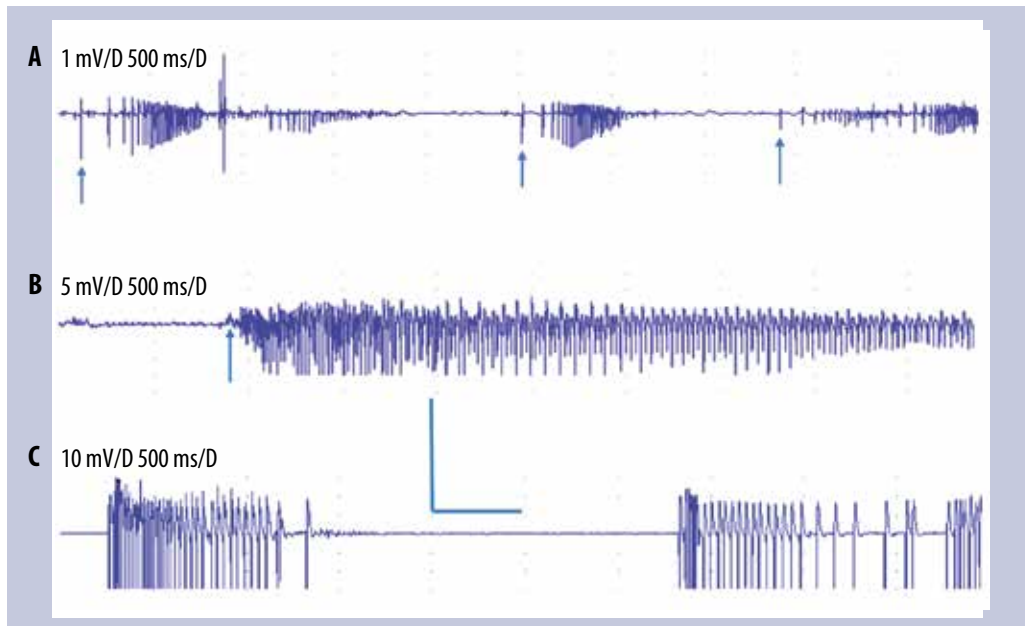


**KUVA 1.** Potilaan 1, jolla on kloridikanavan muutos, lihaskalvotestin tulos. Hänelle tehtiin kolme 15 sekunnin kestoista thenarin lihassupistusta, ja motorisen vasteen amplitudia seurattiin kymmenen sekunnin välein minuutin ajan. Vasemmalla vertailuvaste ennen lihassupistuksia (100 %). Heti lihassupistuksen jälkeen todettiin tyypillinen motorisen vasteen amplitudin pieneneminen. Se korjaantui vähitellen minuutin aikana, ja löydös lieveni toistettujen supistusten jälkeen. Ilmiö esiintyi sekä huoneenlämmössä (siniset merkit) että viilennetyssä lihaksessa (avoimet merkit).

Kliinisen neurofysiologian laboratoriossa tehtiin neurografia, joka oli löydöksiltään normaali (5). Lihaskalvotestauksessa lyhyessä testissä todettiin 15 sekunnin lihassupistuksen jälkeen aluksi pienentynyt lihassupistuksen amplitudi, joka kuitenkin suureni minuutin aikana normaaliarvoon. Toistetuissa supistuksissa löydös lieveni mutta tuli esiin myös viilennetyssä lihaksessa (**KUVA 1**). Neula-EMG tehtiin hartia-, sormien ojentaja-, interosseus dorsalis I-, sisempään reisi- ja etumaiseen säärilihakseen. Kaikissa lihaksissa havaittiin ei-dystrofista myotoniaa (**KUVA 2 A**). Motoristen yksikköpotentiaalien ominaisuudet olivat kuitenkin normaalit. Löydösten perusteella pääteltiin, että kyseessä on lihaskalvon kloridikanavan häiriö. Löydöksen voimakkuus viittasi peittyvään periytymiskaavaan (6). Tunnettu heterotsygotinen mutaatio c.2058C>A voitiinkin osoittaa molekyyli-geeneettisessä tutkimuksessa, mikä varmisti synnyntäisen myotonian diagnoosin. Toinenkin CLCN1-mutaatio löytyi, mutta sen patogeneisyyden selvittäminen edellyttää lisätutkimuksia.

**Potilas 2** oli 19-vuotias mies, jolla oli lapsuudesta lähtien esiintynyt lihassupistusta ja -kouristuksia erityisesti lihassupistuksen yhteydessä. Kylmyys ja neste-hukka voimistivat lihassupistusta. Lisäksi potilas oli todennut, että hän sietää toistettua harjoittelua huomattavasti harjoituskaverinsa. Esimerkiksi jääkiekkoa potilas pystyi pelaamaan vain tunnin kerrallaan. Pitemmät

pelit aiheuttivat voimakkaita lihassupistuksia, särkyä ja jäykkyyttä, jotka jatkuivat vielä seuraavana päivänä. Potilalla oli esiintynyt ajoittain myös kasvojen lihasten oireita: liiallinen hymyileminen ja kasvojen lihas-ten käyttäminen oli aiheuttanut ilmeen lukkiutumisen. Neurologisessa tutkimuksessa todettiin lihassupistusta ja heijasteet normaaleiksi. Kasvojen lihasten subjektiivista jäykkyyden tunnetta tuli seitsemän toistokerran jälkeen. Provosointia ei jatkettu pidempään, koska potilas oli menossa vastaanotolta suoraan työsuhteen allekirjoitustilaisuuteen. Yläraajojen pitkäkestoisessa jännityksessä ja nyrkistämässä ilmaantui väsymisen ja jäykkyyden tunnetta. Alaraajoissa lihassupistuksen testaus aiheutti herkästi lihasten kouristusta. Koputtele-lemalla ei myotoniaa tullut esiin. Laboratoriotutkimuk- sissa todettiin ainoana poikkeavuutena lievästi suuren- tunut CK-arvo, 540 IU/l (normaali viitealue 50–400 IU/l). Potilas oli ollut tavallisessa ENMG-tutkimuksessa, jossa oli todettu runsaasti myotoniaa ja päätelty, ettei dystro- fiaakaan voitu sulkea pois. Koko kloridikanava oli sek- vensoitu molekyyli-geeneettisessä tutkimuksessa, mutta löydökset olivat normaalit. Potilaan äidinpuoleisessa suvussa oli esiintynyt vallitsevalla periytymismallilla laajemmin vastaavia oireita. Äidille ja äidinäidin serkul- le tehtiin myös lihaskalvo-ENMG, ja tulokset vastasivat potilaallamme todettuja löydöksiä.



**KUVA 2.** A) Myotonisia sarjoja potilaan 1 rentoutuneessa lihaksessa (etumainen sääri-lihas). Myotonisen sarjan ensimmäisen potentiaalin (nuoli) jälkeen tulee pitkä intervalli (> 30 ms) ennen seuraavia potentiaaleja, ja sarjat ovat melko lyhytkestoisia, noin 0,5 sekuntia. B) Potilaan 2 myotoninen sarja (etumainen sääri-lihas). Myotonisen sarjan ensimmäisen potentiaalin jälkeen on lyhyt intervalli (< 30 ms) ennen seuraavia potentiaaleja. Myotoninen sarja on pitkä, useita sekunteja kestävä. C) Jättikokoisia myotonisia sarjoja (potilaan 2 sisempi reisilihas). Myotonisten sarjojen potentiaalien amplitudi on yli 10 mV ja ensimmäinen intervalli on lyhyempi kuin 30 ms. Kalibraatio: 1 mV (A), 5 mV (B) ja 10 mV (C), 500 ms.

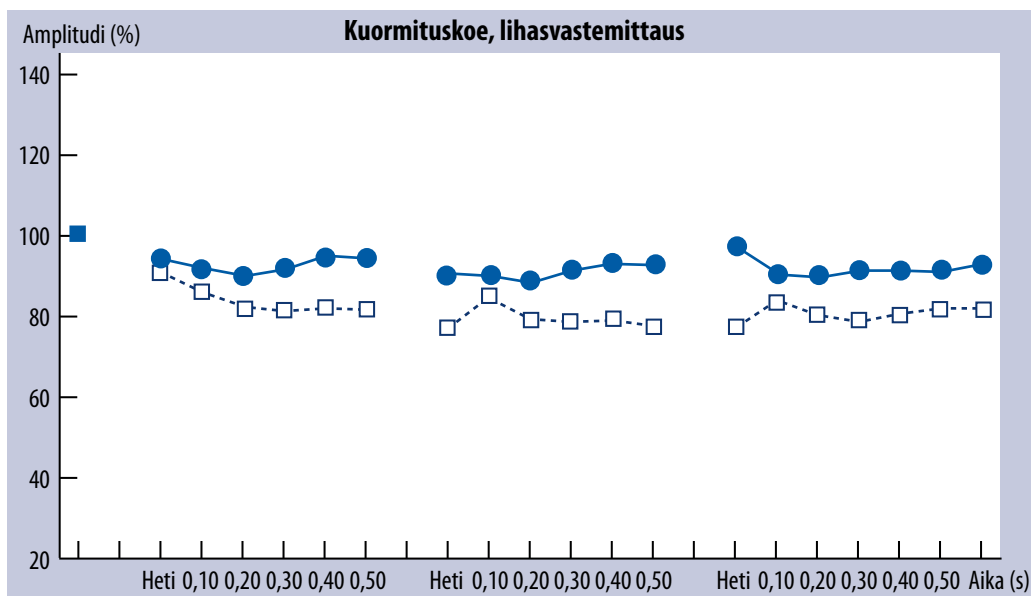
Kliinisessä neurofysiologisessa tutkimuksessa hermojohtumismittauksissa potilaan löydökset olivat normaalit. Lyhyessä lihaskalvotestissä todettiin vielä normaali-rajoihin mahtuva löydös huoneenlämmössä: lyhyiden lihassupistusten jälkeen lihasvasteen pienentyminen oli noin 10 % eikä nousevaa amplitudikuviota ollut todettavissa. Lihaksen viilennyksen jälkeen löydös kuitenkin muuttui poikkeavaksi: lihasvasteen pienentyminen lihassupistuksen jälkeen oli noin 20 % (KUVA 3) (4).

Neula-EMG:ssä todettiin jatkuvaa myotonista toimintaa kaikissa tutkituissa lihaksissa (hartia-, sormien ojenta- ja interosseus dorsalis I-, sisempi reisi- ja etumainen sääri-lihas). Kyseessä oli siis myotonia permanens (7). Hyvin runsaan myotonian takia motoristen yksikköpotentiaalien tutkiminen oli vaikeaa. Interosseus dorsalis I -lihaksessa todettiin suuria ja monivaiheisia motorisia yksikköpotentiaaleja. Yksittäisinä näkyvät myotoniset sarjat olivat yleensä pitkäkestoisia (KUVA 2B). Sisemässä reisilihaksessa todettiin myös erittäin suurikokoisia (yli 10 mV) myotonisia sarjoja (KUVA 2C). Löydökset viittasivat natriumkanavan häiriöön. Natriumkanavan mutaatio c.5104G>C *SCN4A*-geenissä saatiinkin osoitetuksi molekyylogeneettisellä tutkimuksella kaikilta suvun jäseniltä. Saman aminohapon muutos oli aikaisemmin kuvattu synnyntäisessä paramyotoniassa.

Vertailtaessa potilaiden 1 ja 2 myotonisia sarjoja keskenään todettiin, että potilaalla 1 myotonisten sarjojen ensimmäisten potentiaalien intervalli oli pitkä (> 30 ms) (KUVA 2A), mutta potilaan 2 myotonisten sarjojen ensimmäisen potentiaalintervallin oli lyhyt (< 30 ms) (KUVA 2B). Lisäksi potilaalla 1 oli hyvin pieniamplitudisia myotonisia sarjoja tavallisten myotonisten sarjojen lomassa. Sen sijaan potilaalla 2 havaittiin jättikokoisia myotonisia sarjoja (KUVA 2C). Lisäksi hänen myotoniset sarjansa olivat pitkiä potilaan 1 sarjoihin verrattuna. Erityisesti sormien ojentajalihaksessa oli jatkuvaa myotoniaa: lihas ei hiljentyneet lainkaan rentoutuneena EMG:ssä.

## Pohdinta

Lihaskanavataudit ovat heterogeeninen, yleensä periytyvä tautiryhmä. Kloridikanavataudeissa (vallitseva Thomsenin tai peittyvä Beckerin myotonia) on lihasjäykkyysoireita aiheuttava kanavamuuutos (6). Kloridi-ionien johtavuus on voimakkaasti vähentynyt lihaskalvon lepopotentiaalinterveallilla, mikä aiheuttaa lihassolun



**KUVA 3.** Potilaan 2, jolla on natriumkanavan muutos, lihaskalvotestin tulos. Toistettujen lihassupistusten jälkeen esiintyi huoneenlämmössä (siniset merkit) lievää vasteen amplitudin pienentymistä, noin 10 %, mikä pysyy viitealueella. Viilennetyssä lihaksessa (avoimet merkit) vasteen amplitudi kuitenkin pieni 20 %, mikä on poikkeava löydös ja tyypillinen todetulle natriumkanavamutokselle. Vertailuvaste ennen lihassupistuksia vasemmalla (100 %).

toistuvan aktivaation, myotonian. Natriumkanavataudissa on puolestaan jänniteherkän kanavan porttitoiminnon muutos, joka haittaa kanavan inaktivoitua aktiopotentiaalille jälkeen. Tässä tilanteessa lihassyiden toistuva depolarisoituminen saa aikaan myotonian (8). Nämä erilaiset patofysiologiset mekanismit aiheuttavat EMG:ssä tunnistettavan eroavuuden myotonisissa sarjoissa. Kloridikanavataudissa myotonisen sarjan ensimmäisen ja toisen potentiaalintervallin on pitkä (yli 30 ms), kun taas natriumkanavataudissa se on lyhyt (alle 30 ms) (8).

Kun potilaiden 1 ja 2 myotonisia sarjoja vertailtiin keskenään, niissä todettiin tämä ero. Potilaan 1 myotoniset sarjat olivat melko lyhyitä, ja niihin liittyi pitkä ensimmäisten potentiaalintervallien välinen intervalli. Lisäksi todettiin minikoikoisia myotonisia sarjoja. Sen sijaan potilaan 2 myotoniset sarjat kestivät pitkään (myotonia permanens), ja sarjan ensimmäisten potentiaalintervallien intervalli oli lyhyt. Hänellä todettiin myös jättikokoisia myotonisia sarjoja. Potilailla oli kanavataudilleen tyypilliset löydökset lyhyessä

lihaskalvotestissä. Näin voidaan jo tavallisessa neula-EMG:ssä arvioida myotonisten sarjojen perusteella, onko kyseessä kloridi- vai natriumkanavahäiriö. Vastaava tulos on saatu suuresta potilasaineistosta hollantilaisessa tutkimuksessa (8). Vaikka potilaidemme hermo-lihasoireet olivat melko lieviä, oli diagnoosin saaminen tärkeää. Tarkan diagnoosin myötä voidaan myös arvioida ennustetta ja selvittää mahdollista periytyvyyttä. Myotoniaa voidaan tarvittaessa lievittää läikehoidolla. Potilas 1 on saanut merkittävää apua myotoniaoireisiinsa meksiletiinilääkityksestä. Hän hyötyi myös karbamatsepsiinilääkityksestä, mutta se jouduttiin lopettamaan ihottumahaittavaikutuksen takia. Potilas 2 koki oireensa sen verran lieviksi, että ei pitänyt läikehoitoa aiheellisenä.

## Lopuksi

Normaali EMG ei kuitenkaan sulje pois ionikanavatautia. Esimerkiksi jaksoittaisissa halvauksissa ei useinkaan esiinny myotoniaa, vaikka kyseessä on natrium- tai kalsiumkanavatauti. ■

**KIRJALLISUUTTA**

1. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. State of the art in hereditary muscle channelopathies. *Acta Myol* 2010;29:343–50.
2. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, ym. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56:650–61.
3. Fournier E, Viala K, Gervais H, ym. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356–65.
4. Tan SV, Matthews E, Barber M, ym. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2011;69:328–40.
5. Metso AJ, Palmu K, Partanen JV. Compound nerve conduction velocity – a reflection of proprioceptive afferents? *Clin Neurophysiol* 2008;119:29–32.
6. Dupré N, Chrestian N, Boucharde JP, ym. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. *Neuromuscul Disord* 2009;19:330–4.
7. Colding-Jørgensen E, Duno M, Vissing J. Autosomal dominant monosymptomatic myotonia permanens. *Neurology* 2006;67:153–5.
8. Drost G, Stunnenberg BC, Trip J, ym. Myotonic discharges discriminate chloride from sodium muscle channelopathies. *Neuromuscul Disord* 2015;25:73–80.

**JUHANI PARTANEN, dosentti, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri**

HUS-Kuvantaminen

Kliininen neurofysiologia

Jorvin sairaala, kliinisen neurofysiologian osasto

**PIRJO ISOHANNI, LT, lastenneurologian erikoislääkäri**

Lastenneurologia

HYKS, lasten ja nuorten sairaudet

**MARI AURANEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri**

HYKS, neurologian klinikka

**SIDONNAISUUDET**

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

**SUMMARY**

**Myotonia in ion channel diseases of muscle**

Ion channel dysfunctions of the muscular cell membrane are usually inheritable, rare diseases. They may become manifest as relatively mild symptoms of muscle stiffness and pain, myotonia or paralysis. We describe two young patients who had an inherited ion channel disease of the muscular cell membrane with mild symptoms. The first patient had a chloride channel dysfunction of the muscular cell membrane, the second one a sodium channel dysfunction. In electromyography findings typical of the respective ion channel disease were detected in both patients. Closer examination of the patients' myotonic sequences occurring in electromyography of the relaxed muscle revealed differences that already enable the evaluation of the type of ion channel disease.